

Участие оксида азота в механизмах влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на гиперкапнический вентиляционный ответ

Н. П. Александрова¹, Г. А. Данилова^{✉1}, А. А. Клиникова¹

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Нина Павловна Александрова,
SPIN-код: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

Галина Анатольевна Данилова,
SPIN-код: 6784-1326,
Scopus AuthorID: 7003784398,
ORCID: 0000-0001-8091-0618,
e-mail: danilovaga@infran.ru

Анна Андреевна Клиникова,
SPIN-код: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

Для цитирования:

Александрова, Н. П.,
Данилова, Г. А., Клиникова, А. А.
(2020) Участие оксида азота
в механизмах влияния
провоспалительного цитокина
ИЛ-1 β на гиперкапнический
вентиляционный ответ.
Интегративная физиология,
т. 1, № 2, с. 101–107.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-
2-101-107

Получена 2 декабря 2019;
прошла рецензирование
11 февраля 2020;
принята 25 февраля 2020.

Права: © Авторы (2020).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Целью данного исследования было выяснение роли нитрегергических механизмов в способности основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β оказывать влияние на паттерн дыхания и чувствительность респираторной системы к гиперкапнии. Эксперименты проводились на трахеостомированных наркотизированных крысах. Гиперкапнический вентиляторный ответ оценивался методом возвратного дыхания гипероксически-гиперкапнической газовой смесью до и после церебровентрикулярного введения ИЛ-1 β . Для выявления участия оксида азота в вентиляционных эффектах ИЛ-1 β использовался неспецифический ингибитор NO-синтазной активности L-NAME.

Установлено, что при экзогенном повышении церебрального уровня ИЛ-1 β наблюдается достоверное увеличение вентиляции легких на фоне снижения вентиляционного чувствительности к гиперкапнии. Прирост вентиляционного ответа на гиперкапнический стимул уменьшается почти в два раза на 40 мин действия цитокина. При предварительном введении L-NAME респираторные эффекты ИЛ-1 β не проявляются. Сделан вывод об участии оксида азота в модуляции рефлекторных механизмов регуляции дыхания в условиях воспаления, при активации иммунной системы и повышении в организме уровня провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: цитокин, интерлейкин-1бета, гиперкапния, респираторный хеморефлекс, дыхание, вентиляция, NO-синтаза.

The role of nitric oxide in the effects of the pro-inflammatory cytokine IL-1β on the hypercapnic ventilation response

N. P. Aleksandrova¹, G. A. Danilova^{✉1}, A. A. Klinnikova¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Nina P. Aleksandrova,
SPIN: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

Galina A. Danilova,
SPIN: 6784-1326,
Scopus AuthorID: 7003784398,
ORCID: 0000-0001-8091-0618,
e-mail: danilovaga@infran.ru

Anna A. Klinnikova,
SPIN: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

For citation: Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Klinnikova, A. A. (2020) The role of nitric oxide in the effects of the pro-inflammatory cytokine IL-1β on the hypercapnic ventilation response. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 101–107.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-2-101-107

Received 2 December 2019;
reviewed 11 February 2020;
accepted 25 February 2020.

Copyright: © The Authors (2020).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under
CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The aim of the current study was to compare the respiratory effects of IL-1β before and after pre-treatment with L-NAME, a nonspecific NO-synthases inhibitor.

The experiments were performed on tracheotomised anaesthetised rats. The hypercapnic ventilatory response was measured by means of the rebreathing method using a hyperoxic-hypercapnic gas mixture (60 % O₂, 7 % CO₂) before and after the cerebroventricular administration of human recombinant IL-1β in the amount of 500 ng dissolved in 10 μl of saline. In order to determine the role of the NO-pathway in the ventilatory effects of IL-1β, L-NAME, a non-specific inhibitor of NO-synthase, was used.

As a result, the slope of the ventilatory response to carbon dioxide decreased almost twofold at 40 min. after the cerebroventricular administration of IL-1β. In contrast, the basal level of lung ventilation increased after the elevation of IL-1β in CSF. L-NAME pre-treatment reduced these respiratory effects of IL-1β. The data indicate that the inhibitor of NO-synthase significantly reduces the effect of the pro-inflammatory cytokine IL-1β.

The authors conclude that the ability of IL-1β to enhance basal ventilation and to reduce the ventilatory hypercapnic response may be mediated by NO-dependent mechanisms.

Keywords: cytokines, interleukin-1, hypercapnia, respiratory chemoreflex, breathing, ventilation, NO-synthase.

Введение

К настоящему времени установлено, что цитокины, биологически активные пептиды, экспрессируемые иммунокомпетентными клетками, участвуют в нейроиммунных взаимодействиях, оказывая прямое или опосредованное влияние на клетки центральной нервной системы (Мюльберг, Гришина 2006). Иммуногистохимические исследования показали наличие экспрессии цитокинов и их рецепторов в ядре солитарного тракта и в вентролатеральном отделе продолговатого мозга, т. е. в респираторно зависимых районах ствола мозга (Churchill, Taishi, Wang et al. 2006). Это позволяет предполагать участие провоспалительных цитокинов в центральных механизмах регуляции дыхания. Наши предыдущие исследования подтверждают это предположение, показывая, что экзогенное

повышение церебрального уровня ИЛ-1β, ключевого провоспалительного цитокина, вызывает изменение паттерна дыхания и ослабление вентиляторного ответа на гиперкапнию (Aleksandrova, Danilova 2010; Aleksandrova, Danilova, Aleksandrov 2015). Снижение вентиляторной чувствительности к гиперкапнии было обнаружено и при усилении эндогенной продукции ФНО-α (фактора некроза опухолей), который также является провоспалительным цитокином, близким по своим свойствам к ИЛ-1β (Gosselin et al. 2003). В дальнейшем было установлено, что в модуляции дыхательных хеморефлексов, вызванной увеличением уровня ИЛ-1β в крови и/или в цереброспинальной жидкости, участвуют циклооксигеназные пути. Активация циклооксигеназы и усиление синтеза простагландинов является, вероятно, одним из основных специфических механизмов,

посредством которого ИЛ-1 β может влиять на функцию респираторных нейронов и изменять функциональное состояние дыхательной системы (Aleksandrova, Danilova, Aleksandrov 2015; Hofstetter, Saha, Siljehav et al. 2007; Olsson, Kayhan, Lagercrantz, Herlenius 2003). Однако известно, что влияние ИЛ-1 β на физиологические функции может быть опосредовано множественными путями, в том числе и через высвобождение оксида азота (Graff, Gozal 1999). Это позволяет предполагать, что усиление синтеза оксида азота клетками, которое происходит при взаимодействии ИЛ-1 β с соответствующим мембранным рецептором, может оказаться еще одним механизмом, опосредующим влияние воспаления на респираторную функцию.

Целью настоящей работы явилась проверка этого предположения и исследование возможного участия NO-ергических механизмов в реализации влияний повышенного церебрального уровня ИЛ-1 β на паттерн дыхания и гиперкапнический вентиляторный ответ. Для достижения этой цели были проведены эксперименты с интрацеребровентрикулярным введением ИЛ-1 β на фоне действия L-нитро-аргинин-метил-эфира (L-NAME) — неспецифического блокатора NO-синтазы, фермента, который катализирует трансформацию L-аргинина в L-цитруллин и газообразные медиаторы NO. LNAME предотвращает проникновение в клетки L-аргинина и ингибирует его взаимодействие с любыми изоформами NO-синтаз, что уменьшает синтез эндогенного оксида азота.

Методика

Эксперименты проведены на 32 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах-самцах линии Wistar весом 250–300 г. Наркоз осуществлялся внутрибрюшинным введением уретана из расчета 1400 мг/кг. Ректальная температура измерялась на протяжении всего эксперимента и поддерживалась на уровне, не превышавшем 38 °С. Исследование проводилось на животных из биocolлекции (ЦКП Биocolлекция ИФ РАН) с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Во всех экспериментах применялась пневмотахографическая методика для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания. К трахеостомической канюле подключалась пневмометрическая трубка MLT-1L (ADInstruments, Австралия), которая обеспечивала ламинарность проходящего сквозь нее

воздушного потока. При помощи пневмотахограммы измеряли длительность вдоха и выдоха, максимальную скорость воздушного потока и частоту дыхательных движений (ЧДД). Дыхательный объем (ДО) рассчитывался при помощи автоматического интегрирования пневмотахографической кривой в спирографическую. Минутный объем дыхания рассчитывался как произведение ДО на ЧДД.

Физиологические параметры регистрировались до введения ИЛ-1 β и каждые 20 минут после его введения на протяжении 90 минут. Вентиляторный ответ на гиперкапнию тестировали при проведении 4-минутных проб с возвратным дыханием гипероксически-гиперкапнической газовой смесью (7 % CO₂, 60 % O₂). Парциальное давление углекислого газа (P_ECO₂) в конечной порции выдыхаемого воздуха измерялось при помощи метода масс-спектрометрии.

ИЛ-1 β вводили в правый боковой желудочек головного мозга. Координаты для введения определялись по стереотаксическому атласу мозга крысы (Paxinos, Watson 1982) и составляли 0,8 мм каудальнее уровня bregma, 1,5 мм латеральнее средней линии и 3,5–4,0 мм от поверхности черепа в количестве 500 нг на животное.

При исследовании NO-ергических механизмов, участвующих в реализации респираторных эффектов ИЛ-1 β , за 10 мин до введения цитокина производили внутривенное введение в хвостовую вену L-NAME неизбирательного ингибитора NO-синтаз в количестве 10 мг/кг массы тела.

Статистическая обработка данных производилась программными средствами с использованием статистического пакета Statistic for Windows и Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошибка средней. Для выявления достоверности различий использовался однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при P < 0,05.

Результаты и обсуждение

Эксперименты с церебровентрикулярным введением ИЛ-1 β показали, что экзогенное повышение церебрального уровня данного провоспалительного цитокина вызывает достоверное увеличение ДО, МОД и средней скорости инспираторного потока (V_{инсп}) (табл. 1). Помимо этого, наблюдается тенденция к увеличению ЧДД. Изменения параметров дыхания отмечались уже на 20-й минуте после введения ИЛ-1 β , а на 40-й минуте становились статистически

Табл. 1. Изменение параметров дыхания при повышении церебрального уровня ИЛ-1β и сочетанном действии ИЛ-1β с L-NAME

Table 1. Effects of interleukin-1β and interleukin-1β with L-NAME pre-treatment on the breathing pattern

Параметр	ИЛ-1β (n = 8)			ИЛ-1β + L-NAME (n = 8)		
	фон	40 мин	60 мин	фон	40 мин	60 мин
МОД (мл·мин ⁻¹)	104 ± 9,0	126 ± 3,7**	131 ± 5,4**	227 ± 11,0	240 ± 12,9	252 ± 14,2
ΔО (мл)	1,0 ± 0,05	1,13 ± 0,06*	1,17 ± 0,04*	2,2 ± 0,08	2,2 ± 0,09	2,2 ± 0,11
ЧД (цикл·мин ⁻¹)	109 ± 6,0	113 ± 6,8	115 ± 6,4	105 ± 4,0	110 ± 2,0	116 ± 3,0
V _{инсп} (мл·с ⁻¹)	3,7 ± 0,27	4,4 ± 0,12*	4,5 ± 0,19*	8,1 ± 0,33	8,0 ± 0,42	8,7 ± 0,48

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ по сравнению с фоновыми величинами

* — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ vs. baseline

значимыми: ΔО достоверно возрастал в среднем на $13 \pm 3 \%$, МОД на $40 \pm 5 \%$, $V_{инсп}$ на $20 \pm 3 \%$. Церебровентрикулярное введение ИЛ-1β на фоне действия L-NAME не вызывало достоверных изменений в величине объемно-временных параметров паттерна дыхания.

Анализ вентиляционного ответа на гиперкапнию выявил значительное изменение чувствительности дыхательной системы к гиперкапнической стимуляции при экзогенном повышении церебрального уровня ИЛ-1β. Было показано, что после введения цитокина уменьшается угол наклона линии тренда, усредняющей вентиляторные кривые, зарегистрированные в нескольких экспериментах (рис. 1А, Б, В). Как и следовало ожидать, при возвратном дыхании гиперкапнически-гипероксической газовой смесью (7 % CO₂, 60 % O₂) по мере роста парциального давления CO₂ в крови наблюдалось увеличение $V_{инсп}$, ΔО и МОД как до введения ИЛ-1β, так и после его введения (Данилова 2014). Однако после введения препарата линии тренда становились более пологими, что свидетельствует о снижении вентиляционной чувствительности к гиперкапнической стимуляции. Отмеченный респираторный эффект ИЛ-1β отчетливо проявлялся через 20 минут действия вещества, через 40 минут был выражен максимально и исчезал через 90 минут после введения препарата (линии тренда становились параллельными). Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение величины прироста МОД, ΔО и $V_{инсп}$ в ответ на гиперкапническую стимуляцию на фоне действия ИЛ-1β (рис. 2). Максимальный эффект проявлялся на 40-й минуте действия цитокина. Прирост МОД при увеличении $P_{ET}CO_2$ на 1 мм рт. ст. через 40 минут действия ИЛ-1β снижался на $47 \pm 9 \%$, прирост

ΔО — на $40 \pm 8 \%$ и $V_{инсп}$ на $38 \pm 9 \%$ по сравнению с фоновыми величинами.

При проведении серии контрольных экспериментов с церебровентрикулярным введением физиологического раствора не было выявлено изменений дыхательных параметров как в спокойном состоянии, так и при гиперкапнической стимуляции.

Повышение церебрального уровня ИЛ-1β на фоне ингибирования NO-синтазной активности статистически значимых изменений в объемно-временных параметрах дыхания не вызывало (табл. 1). Кроме того, при сочетанном действии ИЛ-1β и L-NAME не было выявлено достоверных изменений чувствительности дыхательной системы к гиперкапнической стимуляции после введения ИЛ-1β. Повышение церебрального уровня ИЛ-1β на фоне действия L-NAME не вызывало достоверного снижения вентиляционного ответа на гиперкапнию: угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость дыхательных параметров (МОД, ΔО, $V_{инсп}$) от величины гиперкапнической стимуляции, не изменялся после введения ИЛ-1β (рис. 1Г, Д, Е). Количественная оценка реакции на гиперкапнию после введения ИЛ-1β на фоне L-NAME показала, что в течение всего эксперимента отмечалась незначительная тенденция к снижению приростов МОД, ΔО и $V_{инсп}$. Однако достоверных изменений прироста не наблюдалось (рис. 2).

Полученные данные указывают на то, что в основе модулирующего влияния провоспалительных цитокинов на центральные механизмы регуляции дыхания лежит усиление синтеза оксида азота. Мы предполагаем, что в наших экспериментах церебровентрикулярное

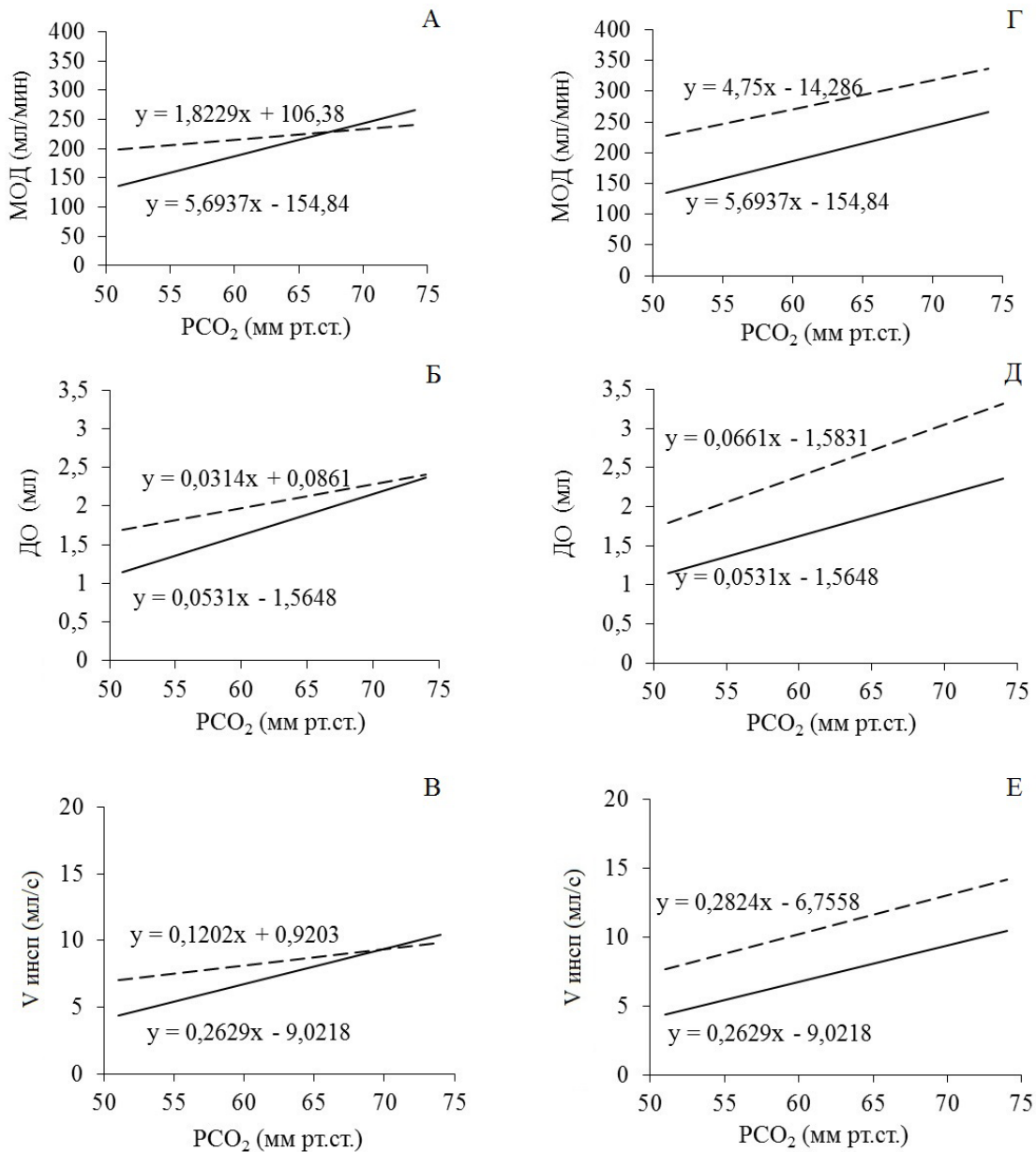


Рис. 1. Вентиляционный ответ на гиперкапнию. Панели А, Б, В: составляющие вентиляционного ответа до (сплошная линия) и через 40 мин после (пунктирная линия) церебрального введения ИЛ-1β. Панели Г, Д, Е: ИЛ-1β — составляющие вентиляционного ответа до (сплошная линия) и через 40 мин после (пунктирная линия) сочетанного введения ИЛ-1β и L-NAME

Fig. 1. Ventilatory response to hypercapnia in a representative animal before (solid line) and 40 min. after (dotted line) the cerebroventricular administration of interleukin-1beta (IL-1β) with (A, B, C) and without (D, E, F) L-NAME pretreatment. IL-1β treatment without L-NAME decreased the slope of minute ventilation, mean inspiratory flow, and tidal volume response, whereas IL-1β treatment with L-NAME did not alter the ventilatory response

введение ИЛ-1β сопровождалось его взаимодействием с соответствующими рецепторами, локализованными на клетках нейроглии, а также на эндимных клетках, выстилающих желудочки мозга, что вызывало усиление синтеза оксида азота, который мог изменять активность нейронов, участвующих в нейронных сетях, регулирующих дыхание. Как известно, небольшая молекула NO, обладая высокой про-

никающей способностью, может влиять на внутриклеточные процессы, не взаимодействуя с мембранными рецепторами, поскольку она способна легко диффундировать через клеточную мембрану (Александров и др. 2015; Brenman, Bredt 1996).

Кроме того, известно, что оксид азота обладает способностью усиливать синтез циклооксигеназы. В наших предыдущих исследо-

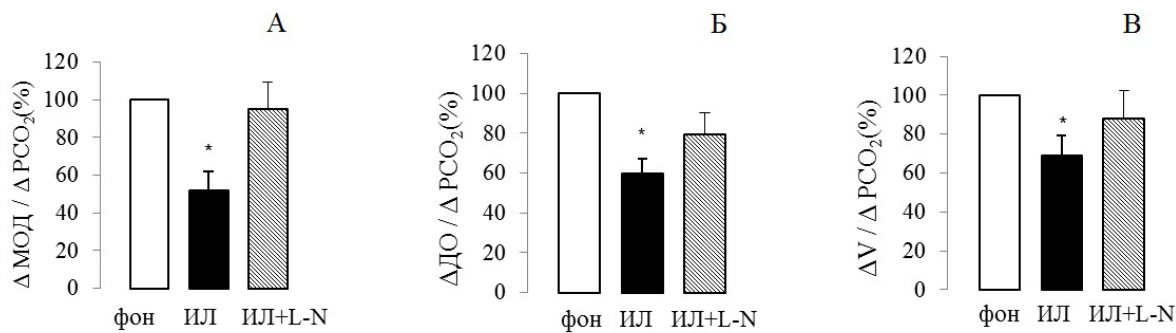


Рис. 2. Устранение ингибирующего влияния ИЛ-1β на вентиляторный гиперкапнический ответ при действии L-NAME через 40 минут после церебровентрикулярного введения ИЛ-1β.

По оси ординат: прирост минутного объема дыхания (А), дыхательного объема (Б), средней скорости инспираторного потока (В) при увеличении PCO₂ на 1 мм рт. ст. Белые столбики — фоновое значение, черные столбики — действие ИЛ-1β, заштрихованные столбики — сочетанное действие L-NAME и ИЛ-1β. * — достоверные отличия от фона при P ≤ 0,05

Fig. 2. Change in the ventilatory response to hypercapnia slope as measured 40 min. after cerebroventricular administration of interleukin-1beta (IL-1β) with (hatched bars) or without (black bars) L-NAME pretreatment. The slope of ventilatory volume gain (A), tidal volume (Б), mean inspiratory flow (B). * — P < 0,05 vs. baseline

ваниях было установлено, что ослабление вентиляционного гиперкапнического ответа, вызванного повышением церебрального уровня ИЛ-1β, опосредовано действием простагландинов на медуллярные нейроны (Aleksandrova, Danilova, Aleksandrov 2015). Об этом свидетельствует отсутствие влияния церебровентрикулярных инъекций ИЛ-1β на вентиляционный гиперкапнический ответ на фоне действия диклофенака, ингибирующего активность циклооксигеназы. Результаты данного исследования указывают на взаимодействие циклооксигеназных и нитрэргических механизмов в реализации респираторных эффектов провоспалительных цитокинов, так как доказывают, что ингибирование не только циклооксигеназных, но и NO-синтазных путей устраняет влияние ИЛ-1β на гиперкапнический хеморефлекс. По-видимому, зарегистрированные нами респираторные эффекты ИЛ-1β вызваны действием

простагландинов, для усиления экспрессии которых необходима активация NO-синтазной активности и увеличение синтеза оксида азота, который является мощным индуктором экспрессии COX-2, фермента, необходимого для синтеза простагландинов.

Эксперименты с внутривенным введением только L-NAME без последующего повышения церебрального уровня ИЛ-1β также не выявили никаких изменений в параметрах системы внешнего дыхания. Отсутствие собственного респираторного эффекта ингибитора NO-синтазной активности свидетельствует о том, что в обычных условиях NO-синтазные пути не вовлечены в регуляцию паттерна дыхания и гиперкапнического хеморефлекса. Однако их роль в регуляции дыхания резко возрастает в условиях воспаления, при активации иммунной системы и повышении в организме уровня провоспалительных цитокинов.

Литература

- Александров, В. Г., Александрова, Н. П., Туманова, Т. С. и др. (2015) Участие NO-ергических механизмов в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина интерлейкина-1-бета. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 12, с. 1372–1384.
- Данилова, Г. А. (2014) *Роль провоспалительного цитокина интерлейкина-1бета в хеморецепторных механизмах регуляции дыхания. Диссертация на соискание степени кандидата биологических наук.* СПб., Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 147 с.
- Мюльберг, А. А., Гришина, Т. В. (2006) Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий. *Успехи физиологических наук*, т. 37, № 1, с. 18–27.
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A. (2010) Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1-beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *European Journal of Medical Research*, vol. 15, suppl. II, pp. 3–6. PMID: 21147611. DOI: 10.1186/2047-783x-15-s2-3

- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2015) Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 β in rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 209, pp. 85–90. PMID: 25511383. DOI: 10.1016/j.resp.2014.12.006
- Brenman, J. E., Brecht, D. S. (1996) Nitric oxide signaling in the nervous system. *Methods in Enzymology*, vol. 269, pp. 119–129. PMID: 8791642. DOI: 10.1016/s0076-6879(96)69014-4
- Churchill, L., Taishi, P., Wang, M. et al. (2006) Brain distribution of cytokine mRNA induced by systemic administration of interleukin-1 β or tumor necrosis factor α . *Brain Research*, vol. 1120, no. 1, pp. 64–73. PMID: 17022949. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.083
- Gosselin, L. E., Barkley, J. E., Spencer, M. J. et al. (2003) Ventilatory dysfunction in mdx mice: Impact of tumour necrosis factor-alpha deletion. *Muscle & Nerve*, vol. 28, no. 3, pp. 336–343. PMID: 12929194. DOI: 10.1002/mus.10431
- Graff, G. R., Gozal, D. (1999) Cardiorespiratory responses to interleukin-1 β in adult rats: Role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 107, no. 2, pp. 97–112. PMID: 10650342. DOI: 10.1076/apab.107.2.97.4344
- Hofstetter, A. O., Saha, S., Siljehav, V. et al. (2007) The induced prostaglandin E₂ pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 23, pp. 9894–9899. PMID: 17535900. DOI: 10.1073/pnas.0611468104
- Olsson, A., Kayhan, G., Lagercrantz, H., Herlenius, E. (2003) IL-1 β depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats. *Pediatric Research*, vol. 54, pp. 326–331. DOI: 10.1203/01.PDR.0000076665.62641.A2
- Paxinos, G., Watson, C. (1982) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, VII, 12 p., 71 bl. pl.

References

- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A. (2010) Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1-beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *European Journal of Medical Research*, vol. 15, suppl. II, pp. 3–6. PMID: 21147611. DOI: 10.1186/2047-783x-15-s2-3 (In English)
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2015) Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 β in rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 209, pp. 85–90. PMID: 25511383. DOI: 10.1016/j.resp.2014.12.006 (In English)
- Alexandrov, V. G., Alexandrova, N. P., Tumanova, T. S. et al. (2015) Uchastie NO-ergicheskikh mekhanizmov v realizatsii respiratornykh effektov provospalitel'nogo tsitokina interlejkina-1-beta [Participation of NO-ergic mechanisms in realization of respiratory effects of pro-inflammatory cytokine interleukin-1-beta]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*, vol. 101, no. 12, pp. 1372–1384. (In Russian)
- Brenman, J. E., Brecht, D. S. (1996) Nitric oxide signaling in the nervous system. *Methods in Enzymology*, vol. 269, pp. 119–129. PMID: 8791642. DOI: 10.1016/s0076-6879(96)69014-4 (In English)
- Churchill, L., Taishi, P., Wang, M. et al. (2006) Brain distribution of cytokine mRNA induced by systemic administration of interleukin-1 β or tumor necrosis factor α . *Brain Research*, vol. 1120, no. 1, pp. 64–73. PMID: 17022949. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.083 (In English)
- Danilova, G. A. (2014) *Rol' provospalitel'nogo tsitokina interlejkina-1beta v khemoretseptornykh mekhanizmaxh regulyatsii dykhaniya [The role of the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 beta in the chemoreceptor mechanisms of respiration regulation]*. PhD dissertation (Biology). Saint Petersburg, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 147 p. (In Russian)
- Gosselin, L. E., Barkley, J. E., Spencer, M. J. et al. (2003) Ventilatory dysfunction in mdx mice: Impact of tumour necrosis factor-alpha deletion. *Muscle & Nerve*, vol. 28, no. 3, pp. 336–343. PMID: 12929194. DOI: 10.1002/mus.10431 (In English)
- Graff, G. R., Gozal, D. (1999) Cardiorespiratory responses to interleukin-1 β in adult rats: Role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 107, no. 2, pp. 97–112. PMID: 10650342. DOI: 10.1076/apab.107.2.97.4344 (In English)
- Hofstetter, A. O., Saha, S., Siljehav, V. et al. (2007) The induced prostaglandin E₂ pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 23, pp. 9894–9899. PMID: 17535900. DOI: 10.1073/pnas.0611468104. (In English)
- Mulberg, A. A., Grishina, T. V. (2006) Tsitokiny kak mediatory nejroimmunnykh vzaimodejstvii [Cytokines as mediators of neuroimmune interactions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 37, no. 1, pp. 18–27. (In Russian)
- Olsson, A., Kayhan, G., Lagercrantz, H., Herlenius, E. (2003) IL-1 β depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats. *Pediatric Research*, vol. 54, pp. 326–331. DOI: 10.1203/01.PDR.0000076665.62641.A2 (In English)
- Paxinos, G., Watson, C. (1982) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, VII, 12 p., 71 bl. pl. (In English)